

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Esclerose Sistémica e Hipertensão Pulmonar: diagnóstico e abordagem baseada num caso clínico

Marta Sofia da Costa Machado

Junho'2019

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Esclerose Sistémica e Hipertensão pulmonar: diagnóstico e abordagem baseada num caso clínico

Marta Sofia da Costa Machado

Orientado por:

Dr. João Espírito Santo

Junho'2019

Resumo

Introdução: A Esclerose Sistémica (ES) é uma doença sistémica caracterizada por esclerodermia (espessamento da pele) e envolvimento de múltiplos órgãos internos que varia consoante o sub-tipo da doença. A complicação associada a maior mortalidade destes doentes é a Hipertensão Pulmonar (HP) que pode dever-se ao processo inflamatório sistémico, que provoca lesão e fibrose endotelial (HP arterial), à fibrose pulmonar, aos fenómenos tromboembólicos ou às alterações no coração esquerdo.

Caso Clínico: Doente do sexo masculino, 61 anos, ex-fumador, com diagnóstico presuntivo de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) apresenta, desde há 1 ano, quadro de dificuldade respiratória com agravamento progressivo e múltiplas intercorrências respiratórias que motivaram internamentos com insuficiência respiratória desproporcional a quadro infeccioso ou DPOC. Apresentava ainda alterações características da ES como esclerodermia com extensão até às metacarpofalângicas, Fenómeno de Raynaud com úlceras digitais, telangiectasias e anticorpos antinucleares e anti-centrómero positivos. Relativamente a complicações decorrentes da evolução da ES tinha Hipertensão Pulmonar, dilatação e aperistálise esofágica e eventos tromboembólicos. Apesar dos fármacos prescritos para estes sintomas, o doente apresenta agravamento progressivo tendo atualmente baixa capacidade funcional.

Discussão: Este é um caso que exemplifica a dificuldade de estabelecer o diagnóstico de uma doença como a esclerose sistémica, pelo facto dos sinais e sintomas serem inespecíficos e relativamente comuns na população. O doente retrata o envolvimento de múltiplos órgãos e o agravamento progressivo e relativamente rápido, característico da doença, permitindo discutir vários aspetos relacionados com o diagnóstico e tratamento da ES.

Conclusão: A ES é uma doença que atualmente não apresenta cura e cujo principal fator de prognóstico favorável é o diagnóstico precoce. O facto deste doente ter sido diagnosticado relativamente tarde e apresentar hipertensão pulmonar com baixa capacidade funcional assim como agravamento progressivo apesar da terapêutica instituída, faz com que este caso tenha um prognóstico reservado.

Palavras-Chave: Esclerose sistémica, Hipertensão pulmonar, Hipertensão Arterial Pulmonar,

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Introduction: Systemic sclerosis (SS) is a systemic disease characterized by scleroderma (skin thickening) and involvement of multiple internal organs that varies with the disease subtype. The complication that is associated with increased mortality of these patients is Pulmonary Hypertension (PH) that may be caused by the systemic inflammatory process, that leads to lesions and endothelial fibrosis (arterial PH), by pulmonary fibrosis, thromboembolic phenomena and by alterations on the left heart.

Clinical Case: Male patient, 61 years old, previously a smoker, with a presumptive diagnostic of COPD presents, since a year ago, respiratory difficulty with progressive aggravation and multiple respiratory complications that resulted in hospital admissions with respiratory insufficiency unproportionate to an infectious diagnosis or COPD. The patient presented SS characteristic alterations such as scleroderma extended to the metacarpophalangeal, Raynaud's phenomenon with digital ulcers and telangiectasias and anti-nuclear and anti-centromere positive antibodies. The patient also had other complications arising from the evolution of SS, such as pulmonary hypertension, dilatation and esophageal aperistalsis and thromboembolic events. Despite the prescribed drugs for these symptoms, the patient presents progressive aggravation having a low functional capacity.

Discussion: This is a case that exemplifies the difficulty of establishing a diagnostic of a disease such as systemic sclerosis since its signs and symptoms are non-specific and fairly common in the population. The patient presents several organs affected and relatively quickly progressive aggravation characteristic of this illness, allowing the discussion of multiple aspects related to the diagnostic and treatment of SS.

Conclusion: SS is a disease that does not have a cure nowadays and for which the main factor of favorable prognosis is the early diagnosis. This patient was diagnosed relatively late, has a low functional capacity and presents a progressive aggravation, despite the established therapeutics, therefore this a guarded prognosis case.

Keywords: Systemic sclerosis, Pulmonary Hypertension, Pulmonary Arterial Hypertension

The final work expresses the opinion of its author, not the opinion of FML.

Lista de abreviaturas

BCC: Bloqueador dos canais de cálcio

DLCO: Capacidade de difusão do monóxido de carbono

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica

ES: Esclerose Sistémica

FR: Fenómeno de Raynaud

HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar

HP: Hipertensão Pulmonar

IECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina

OLD: Oxigenoterapia de Longa Duração

PAPm: Pressão Média da Artéria Pulmonar

PECP: Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar

PFR: Provas de função respiratória

PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar

RVP: Resistência Vascular Pulmonar

TAPSE: Excursão sistólica do plano anular tricúspide

TC: Tomografia computadorizada

UD: Úlceras digitais

VD: Ventrículo direito

VE: Ventrículo esquerdo

Índice

Resumo.....	3
Palavras-Chave	3
Abstract	4
Lista de abreviaturas	5
Índice	6
Introdução.....	7
1. Esclerose sistêmica.....	8
a. Definição	8
b. Epidemiologia.....	8
c. Classificação	8
d. Patogénese.....	9
e. Clínica	10
f. Diagnóstico.....	13
g. Rastreio de complicações da ES	17
h. Terapêutica	18
i. Esclerose sistêmica e Hipertensão pulmonar	20
▪ Definição HP	20
▪ Classificação HP	20
▪ Hipertensão arterial pulmonar.....	22
– Definição HAP	22
– Patogénese HAP	22
– Clínica HAP	23
– Diagnóstico HAP	24
– Terapêutica HAP	26
– Prognóstico HAP	27
2. Apresentação do Caso Clínico	28
3. Discussão Caso Clínico.....	33
3.1 Diagnóstico de ES e complicações associadas	33
3.2 Terapêutica	35
3.3 Prognóstico.....	36
Conclusão	37
Agradecimentos	38
Bibliografia	39
Anexos.....	42

Introdução

No âmbito da conclusão do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina propus como tema do meu trabalho final a esclerose sistémica e hipertensão pulmonar.

Escolhi este tema por ter tido a oportunidade de contactar e observar o processo de diagnóstico do doente em que se baseia este caso clínico durante a frequência das aulas de Medicina I, no Hospital Beatriz Ângelo.

Considero que seja um tema pertinente para o conhecimento geral de qualquer médico pois, apesar da esclerose sistémica ser uma doença rara, tem uma elevada morbilidade e mortalidade. Além disso, é uma doença sistémica cujos sintomas são inespecíficos e comuns na população (dispneia, refluxo gastroesofágico) fazendo com que o diagnóstico e tratamento seja, muitas vezes, atrasado e incorreto. Todos estes fatores terão um impacto negativo no prognóstico do doente, sendo assim importante reconhecer os sinais e sintomas da doença.

Este trabalho está dividido em 2 partes: a primeira consiste numa revisão teórica sobre a esclerose sistémica e hipertensão pulmonar associada e a segunda consiste na apresentação e discussão de um caso clínico que ilustra as dificuldades diagnósticas, estratificação e terapêuticas que esta doença implica.

1. Esclerose sistêmica

a. Definição

O termo esclerodermia é usado para descrever a presença de espessamento e endurecimento da pele (do grego “scleros”), uma característica clínica típica de um grupo de patologias heterogêneo. Neste grupo pode existir envolvimento isolado da pele e tecidos adjacentes (esclerodermia localizada) ou associar-se também a envolvimento sistêmico (Esclerose Sistêmica), em que ocorrem alterações microcirculatórias que conduzem à deposição excessiva de colagénio e outras substâncias da matriz extracelular em diversos órgãos internos.(1)

b. Epidemiologia

A esclerose sistêmica é uma doença rara cuja prevalência e incidência varia geograficamente devido à falta de critérios de diagnóstico bem definidos. Estima-se que cada 1 em 10.000 pessoas estejam afetadas a nível mundial. É uma doença que afeta predominantemente as mulheres numa proporção de 4M:1H e manifesta-se por volta dos 30- 50 anos. (2)

c. Classificação

A esclerose sistêmica encontra-se dividida em 2 grupos principais consoante as áreas da pele afetadas. Enquanto que na esclerose sistêmica difusa a esclerodermia está presente da face, tronco e extremidades, na esclerose sistêmica limitada existe envolvimento cutâneo sobretudo na face e zonas distais dos cotovelos e joelhos. Esta forma inclui ainda o CREST, um sub-tipo da doença. (2) (3)

Existe ainda uma pequena porção destes doentes (<5%) que têm sintomas de esclerose sistêmica (Fenómeno de Raynaud, úlceras digitais e hipertensão arterial pulmonar) e autoanticorpos específicos para esta doença positivos, porém não têm esclerodermia. Este sub-tipo designa-se *sine* esclerodermia. (3)

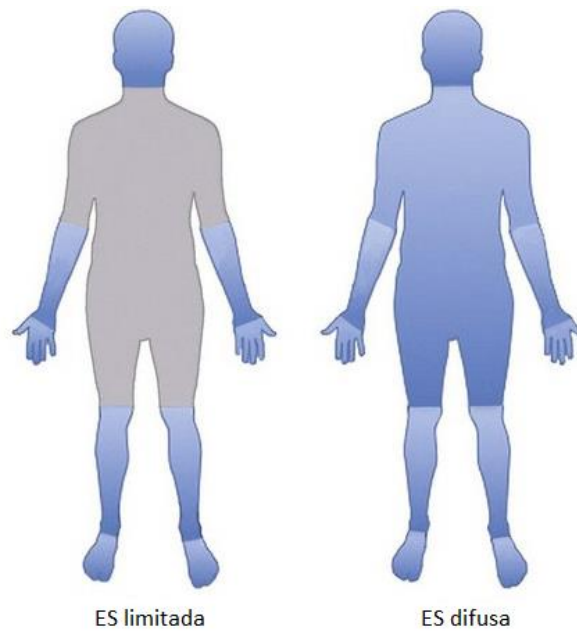


Fig. 1– Classificação da ES nos dois sub-tipos mais comuns (limitada e difusa) (25)

Esta classificação tem importância relativamente à evolução da doença, uma vez que, a esclerose sistémica limitada tem um início sintomático mais insidioso e apresenta Fenómeno de Raynaud alguns anos antes do surgimento da esclerodermia. Em comparação, os doentes que apresentam Esclerose Sistémica difusa têm um início sintomático mais agudo e o envolvimento dos órgãos internos é mais precoce. (3)

d. Patogénese

Os mecanismos patogénicos da esclerose sistémica são complexos e permanecem não completamente esclarecidos.

Atualmente pensa-se que a doença resulte da combinação da exposição a químicos orgânicos ou pesticidas (fatores exógenos), juntamente com uma suscetibilidade genética aumentada através de alterações nas vias de sinalização celular/epigenética (fatores endógenos) (4) (5)

A heterogeneidade de manifestações clínicas é o reflexo de diferentes possíveis fatores patogénicos associados.

O conjunto destes fatores promove o desencadeamento de mecanismos de autoimunidade levando à produção de autoanticorpos cujo alvo principal é a

microvasculatura. A lesão das células endoteliais é o passo essencial da doença pois promove um processo descontrolado de vasculogénese e fibroproliferação excessiva que causa deposição excessiva de colagénio I e III, fibronectina e glicosaminoglicanos. Esta proliferação acaba por promover a fibrose tecidual e obstrução da vasculatura de pequeno calibre de diversos órgãos provocando, desse modo, hipertensão arterial pulmonar, crise renal, úlceras digitais, entre outras. (6)

e. Clínica

Clinicamente, a esclerose sistémica é uma doença com múltiplas manifestações e com grande variabilidade interindividual.

A nível cutâneo, as principais manifestações são a esclerodermia (espessamento cutâneo que atinge o pico 12 a 18 meses após o início), o Fenómeno de Raynaud (FR) e as telangiectasias (1). A gravidade da esclerodermia pode ser quantificada usando a escala de *Rodnan* modificada (mRss) cuja pontuação é obtida pela avaliação clínica do grau de espessamento cutâneo em 17 áreas da superfície corporal (face, tórax, abdómen e dedos, mãos, antebraços, braços, coxas, pernas e pés direito e esquerdo). Cada área é pontuada de 0 a 3 (0-normal, 1-espessamento ligeiro, 2-espessamento moderado, 3-espessamento grave) e, feita a soma, o total varia de 0 a 51- figura 2. O resultado tem valor prognóstico (superior ou igual a 20 está associado a mau prognóstico) e no seguimento destes doentes. (7) (8)

(*score* de Rodnan modificado encontra-se em anexo)



Fig.2: Forma de avaliação e classificação do espessamento cutâneo na ES.

A- Espessamento ligeiro (prega cutânea feita com facilidade apesar do espessamento); **B-** Espessamento moderado (difícil fazer prega cutânea); **C-** Espessamento grave (incapacidade de fazer prega cutânea entre os dois dedos) (8)

Relativamente ao Fenómeno de *Raynaud* (FR), este corresponde à existência de episódios transitórios de vasoespasmo das pequenas artérias e arteríolas periféricas dos dedos das mãos e pés quando existe exposição ao frio ou stress emocional. Considera-se a presença de Fenómeno de Raynaud quando existe alteração sequencial da coloração dos dedos das mãos e pés: palidez (diminuição do fluxo sanguíneo), cianose (aumento da desoxihemoglobina) e eritema (reperusão capilar). O FR classifica-se em primário ou secundário, caso seja idiopático ou exista uma doença subjacente, respetivamente. Em relação ao FR primário, este não tem nenhuma doença associada e acredita-se que esteja relacionada com hipersensibilidade vascular ao frio. Em comparação, o FR secundário tem uma etiologia associada que pode alterar o fluxo sanguíneo local através de lesão

vascular, alteração do controlo neuronal da circulação, das propriedades físicas do sangue ou dos mediadores que estão em circulação e que regulam a circulação. Das etiologias secundárias conhecidas, as mais frequentemente associadas são as doenças do tecido conjuntivo (ES, LES, Síndrome de Sjögren) ou outras causas menos frequentes como fármacos (β -bloqueantes, derivados da ergotamina) ou exposição ocupacional com trauma recorrente das mãos. Outra das grandes diferenças entre os dois tipos de FR é o desenvolvimento de lesão tecidual das regiões afetadas que é muito mais frequente nos doentes com FR secundário. Estas lesões podem provocar parestesias e dor associadas ao aparecimento de úlceras e gangrena das extremidades. Apesar das alterações cutâneas não influenciarem diretamente a mortalidade, verifica-se que, quanto maior a extensão e velocidade de modificações cutâneas, maior é o envolvimento de órgãos internos e, consequentemente, maior a taxa mortalidade.

A nível musculoesquelético, os sintomas são muito variáveis podendo existir artralhas, poliartrite inflamatória (semelhante a Artrite Reumatóide), calcinose subcutânea e acro-osteólise das últimas falanges dos dedos. (9)(7)

Em relação ao trato gastrointestinal, este é afetado em pelo menos 80% dos doentes com esclerose sistémica e pode ser afetada qualquer porção. O esófago, segundo órgão mais afetado a seguir à pele, fica atónico provocando disfagia e refluxo gastro-esofágico (risco aumentado de esofagite, esófago Barrett, hemorragia gastrointestinal, entre outros). Também a nível intestinal existe diminuição dos movimentos peristálticos provocando obstipação e diminuição da absorção devido à diminuição da mobilidade que é responsável por promover a multiplicação bacteriana. O pâncreas também pode ser afetado pela ES podendo desenvolver insuficiência pancreática exócrina. (1)

Ainda relativamente ao trato gastrointestinal, podem existir telangiectasias GI e, consequentemente, pode existir hemorragia aguda ou crónica que explicam a possível existência de anemia. (10)

O terceiro órgão mais frequentemente afetado é o pulmão, cuja doença pode provocar hipertensão arterial pulmonar ou fibrose pulmonar (tema abordado mais à frente).

A nível cardíaco, os doentes podem desenvolver insuficiência cardíaca através da fibrose do miocárdio ou secundariamente ao aumento de pressão nas artérias pulmonares que tem repercussão no funcionamento do coração direito. Pode ainda afetar o pericárdio (derrame pericárdico ou pericardite), provocar diversas alterações da condução elétrica cardíaca, vasoespasma coronário, entre outras alterações (11)(7)

A nível renal, a doença pode manifestar-se através de uma crise renal esclerodérmica que se caracteriza pelo início súbito de hipertensão arterial maligna, oligúria, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de creatinina, proteinúria e hematuria microscópica. Apesar de ser uma complicação com elevada taxa de mortalidade, esta tem vindo a diminuir devido ao rápido controlo da pressão arterial com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA).(12)

f. Diagnóstico

O principal fator de prognóstico favorável destes doentes é o diagnóstico precoce da doença, pois poderá permitir a realização de terapêutica que impeça o desenvolvimento de fibrose irreversível dos órgãos. (1)

Após suspeita clínica e consoante o envolvimento específico de órgão é importante realizar os seguintes exames:

➔ Avaliação Laboratorial:(9)

As alterações expectáveis nas análises laboratoriais dos doentes variam consoante os órgãos afetados, porém é comum apresentarem anemia e aumento das proteínas de fase aguda.

Em relação aos autoanticorpos, estes são positivos em 95% dos pacientes com esclerose sistémica e verifica-se que os pacientes com os mesmos autoanticorpos positivos apresentam um padrão cutâneo e envolvimento de órgãos internos semelhante:

- Anticorpos anti-nucleares- são positivos em 95% dos doentes com esclerose sistémica e estão presentes em circulação na mesma percentagem, independentemente do sub-tipo de ES.

- Anticorpos anti-topoisomerase I- são mais específicos para a ES difusa e estão também associados a doença mais grave e a fibrose pulmonar.

- Anticorpos anti-centrómero - surgem principalmente nas formas limitadas da doença.

- Anticorpo anti-RNA polimerase III- forma de ES associada a maior risco de complicações, nomeadamente renais.

➔ **Electrocardiograma-** A ES pode traduzir-se no ECG com desvio do eixo cardíaco para a direita, bloqueio do ramo direito, entre outros. Porém nenhuma alteração é específica de ES e, caso seja normal, não permite excluir a existência da doença.

➔ **Ecocardiograma -** O ecocardiograma transtorácico é um exame de imagem que evidencia alterações cardíacas decorrentes da própria ES e os efeitos cardíacos indiretos provocados pela HP no coração direito pois permite inferir as dimensões das cavidades cardíacas e a sua função, a pressão arterial pulmonar (PSAP) utilizando o efeito Doppler cujo cálculo é feito a partir do pico da velocidade de regurgitação da tricúspide e da pressão da aurícula direita, entre outros parâmetros.

➔ **Radiografia Torácica-** Tal como o ECG, uma radiografia torácica normal não exclui a existência de HP porém pode apresentar sinais indiretos como: dilatação da artéria pulmonar, alargamento da aurícula e ventrículo direito

➔ **Provas de função respiratórias e prova da capacidade de difusão do monóxido de carbono**

➔ Capilaroscopia (13) (14)

A capilaroscopia é um exame não invasivo que permite avaliar a presença de alterações na microvasculatura presentes nos doentes com esclerose sistémica. Existem diversos padrões na capilaroscopia consoante a atividade e gravidade da doença:

- Padrão precoce- observam-se capilares dilatados com distribuição relativamente normal.
- Padrão ativo- observa-se um maior número de capilares dilatados, microhemorragias e perda moderada de capilares.
- Padrão tardio- perda grave de capilares com extensas zonas avasculares e consequente surgimento de capilares “anormais” desorganizados, compatíveis com neoangiogénese.

Além de ser útil para fazer o diagnóstico, a capilaroscopia constitui uma ferramenta útil no *follow-up* e na avaliação da existência de possível envolvimento da microvasculatura cardiopulmonar a partir do tipo de padrão existente na capilaroscopia. Por exemplo, o padrão ativo e tardio estão associados à fase fibrótica da esclerose sistémica(15)

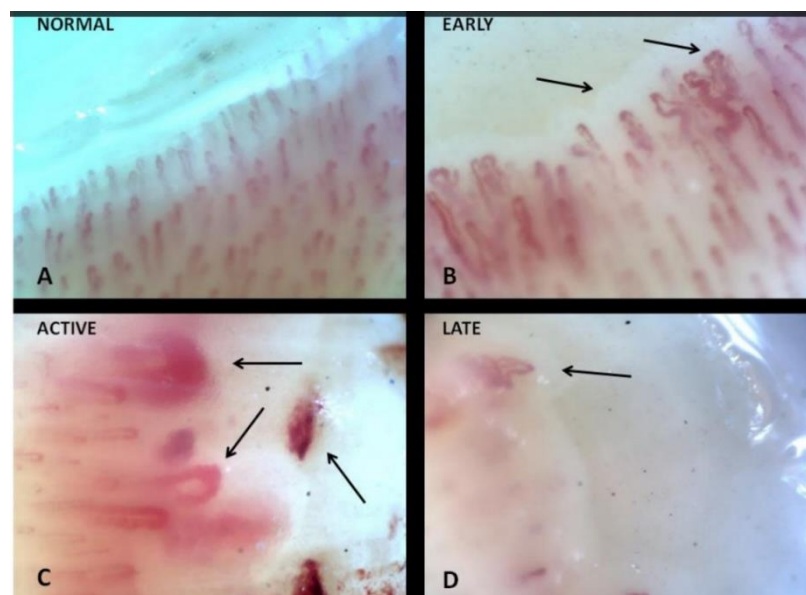


Fig. 3: Padrões visualizáveis na capilaroscopia -**A:** Padrão Normal;**B:** Padrão Precoce;
C: Padrão Ativo; **D:** Padrão Tardio (13)

Os critérios de diagnóstico mais recentes têm em conta a presença de esclerodermia e a sua extensão, úlceras digitais, telangiectasias, Fenómeno de *Raynaud*, alterações na capilaroscopia, autoanticorpos em circulação e alterações pulmonares, nomeadamente hipertensão arterial pulmonar ou fibrose pulmonar. Segundos estes critérios, define-se que o paciente tem esclerose sistémica se tiver uma pontuação superior ou igual a 9.(16)

CrITÉRIOS de DiagnÓstico da ES

Item	Sub-item	Pontuação
Esclerodermia das duas mãos com extensão proximal às articulações metacarpofalângicas		9
Esclerodermia dos dedos (contabilizar o score mais alto)	Dedos edemaciados	2
	Esclerodactilia dedos (distal às articulações metacarpofalângicas mas proximal às interfalângicas proximais)	4
Lesões digitais (contabilizar o score mais alto)	Úlceras digitais	2
	Cicatrizes digitais	3
Telangiectasias	-	2
Padrão capilaroscopia anormal	-	2
Hipertensão arterial pulmonar ou Fibrose pulmonar	-	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticorpos associados a ES (máx pontuação 3)	Anticentrómero	3
	Anti-topoisomerase I	3
	Anti-RNA polimerase III	3

Tabela 1- Critérios de Diagnóstico da ES estabelecidos pela *American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism*(16).

g. Rastreio de complicações da ES

Nos doentes com esclerose sistémica, é necessário que o médico tenha uma abordagem geral do doente com pesquisa de lesões nos diversos órgãos. Desse modo, recomenda-se a realização regular de ecocardiogramas transtorácicos, testes de função respiratória, principalmente nos primeiros 3-5 anos e, monitorização regular da pressão arterial em ambulatório, em especial nos doentes com anticorpos anti-RNA polimeraseIII positivos. Todas as outras complicações devem ser investigadas apenas se existirem sinais e sintomas compatíveis. (3)

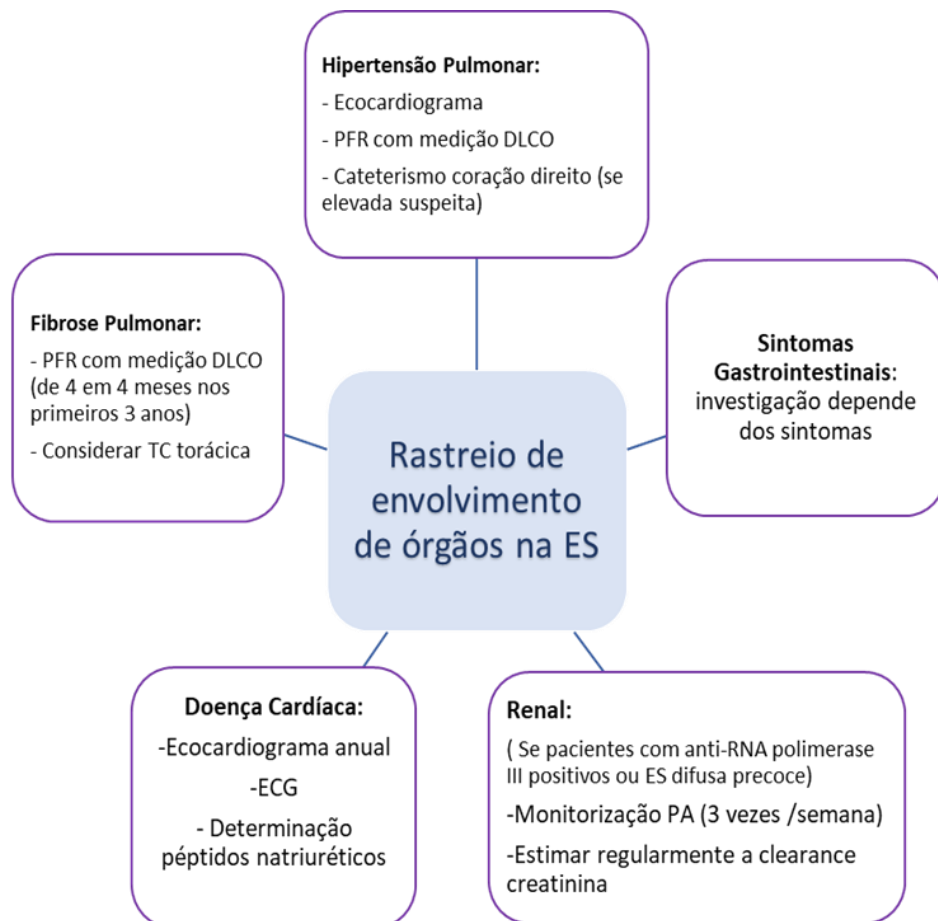


Diagrama 1- Esquema de orientação de exames para rastreio inicial ou *follow-up* dos doentes com ES. Adaptado de (3)

Outras das complicações que podem surgir no contexto da esclerose sistémica são os eventos tromboembólicos (tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda). Os pacientes com ES têm um risco três vezes superior em relação à população em geral que se deve ao estado inflamatório crónico e à lesão endotelial providenciada pela ES. Apesar deste facto, não existe evidência para o uso profilático de antiagregantes ou anticoagulantes nestes doentes. (17)

h. Terapêutica

A ES não tem cura, por isso, o tratamento é dirigido às diversas complicações que possam surgir:

1. Fenómeno de *Raynaud* e úlceras digitais

As medidas gerais recomendadas incluem: evicção da exposição ao frio, stress e trauma, evicção de fármacos β - bloqueantes e simpaticomiméticos, cessação tabágica e analgesia (paracetamol, AINE's, opióides).

Os fármacos que demonstraram diminuir a frequência das crises assim como a gravidade destas foram:

- BCC diidropiridínicos (nifedipina);
- Inibidor PDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);
- Análogos das prostaciclinas (iloprost e.v)- considerado em casos graves de FR;
- Antagonista dos receptores da endotelina-1 (Bosentano) - útil na presença de úlceras digitais refratárias às opções anteriores.

Tendo em conta a evidência até agora disponível, está recomendada a administração de nifedipina como 1ª linha terapêutica e, caso não exista melhoria significativa ou em casos de FR grave, pode-se considerar um dos inibidores PDE-5. Devido ao elevado custo financeiro e difícil administração do iloprost, este só deve considerado em caso de falência terapêutica com as opções anteriores (18)(7)(3)

2. HAP- terapêutica abordada posteriormente

3. Alterações cutâneas (esclerodermia)

- ➔ Metotrexato: pode ser considerado para melhoria dermatológica nos estádios iniciais de Esclerose sistêmica difusa;
- ➔ Ciclofosfamida seguida de terapêutica de manutenção com azatioprina
- ➔ Outras terapêuticas futuras (necessitam de mais evidência clínica)
 - Micofenolato de mofetil: apesar de ainda serem necessários mais estudos, existe evidência que o micofenolato de mofetil tem benefício nas alterações cutâneas e pulmonares dos doentes com Esclerose Sistêmica
 - Rituximab
 - Antagonistas do TNF

4. Alterações pulmonares- fibrose pulmonar

- ➔ Micofenolato de Mofetil
- ➔ Ciclofosfamida: benefício para doentes com envolvimento do interstício pulmonar (maior benefício terapêutico se Capacidade Vital Forçada Pulmonar inferior a 70%);
- ➔ Transplante de células estaminais: estudos demonstraram uma diminuição da velocidade de progressão da fibrose pulmonar com a utilização deste método terapêutico. Porém, devido ao risco elevado de mortalidade associada ao procedimento, apenas deve ser considerada esta hipótese em doentes com HAP progressiva com risco de falência de órgão e que não tiveram resposta terapêutica com os agentes imunossuppressores convencionais. Esta opção mostrou ainda melhoria significativa das lesões cutâneas. (18)(7) (3)

5. Crise renal de esclerodermia

O tratamento baseia-se na administração de IECA's em alta dose logo que surjam os primeiros sinais. Porém, não está demonstrado benefício na realização de profilaxia com IECA's. (7)

6. Doença GI

- ➔ Inibidores da bomba de prótons- úteis em casos de Refluxo Gastro-esofágico associado à esclerodermia para prevenir possíveis complicações como úlceras ou estenoses esofágicas.
- ➔ Fármacos procinéticos (domperidona, metocloramida, cisapride): úteis caso existam sintomas compatíveis com alterações na motilidade do trato digestivo (disfagia, distensão abdominal saciedade precoce). Caso se opte pela prescrição do cisapride ter em conta que a associação com BCC é proibida pelo risco de indução de arritmias. (18)

(resumo da terapêutica encontra-se em anexo)

i. Esclerose sistémica e Hipertensão pulmonar

▪ Definição HP

A Hipertensão pulmonar é uma entidade clínica que corresponde a um aumento de pressão na vasculatura pulmonar, definida como uma pressão média da artéria pulmonar (PAPm) superior ou igual a 25 mmHg em repouso, aferida por cateterismo cardíaco direito. (19)

▪ Classificação HP (19)

É classificada em 5 grupos major dependendo das características patológicas, apresentação clínica e tratamento:

Grupo 1- Hipertensão arterial pulmonar como consequência do *remodelling* e vasoconstrição das artérias e arteríolas pulmonares;

Grupo 2- Hipertensão pulmonar provocada por doença no coração esquerdo;

Grupo 3- Hipertensão pulmonar devido a doença pulmonar crónica e/ou hipoxémia;

Grupo 4- Hipertensão pulmonar por tromboembolismo crónico;

Grupo 5- Hipertensão pulmonar por mecanismo desconhecido ou multifatorial.

CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR
1. Hipertensão Arterial Pulmonar
1.1 Idiopática 1.2 Hereditária (mutação BMPR2,...) 1.3 Drogas e toxinas 1.4 Associada a: <ul style="list-style-type: none">- Doenças tecido conjuntivo- Infecção HIV- Hipertensão Portal- Doença Cardíaca congénita- Shistosomíase
1'. Doença Pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar
1''. Hipertensão Pulmonar persistente dos recém-nascidos
2. Hipertensão pulmonar por doença coração esquerdo
2.1 Disfunção sistólica ou diastólica ventricular esquerda 2.2 Doença valvular 2.3 Estenose veia pulmonar congénita ou adquirida
3. Hipertensão Pulmonar por doença pulmonar e/ou hipoxia
3.1 DPOC 3.2 Doença intersticial pulmonar 3.3 SAOS 3.4 Exposição crónica a altas altitudes
4. Hipertensão Pulmonar por Tromboembolismo crónico ou outra obstrução da artéria pulmonar
4.1 Tromboembolismo crónico 4.2 Outras obstruções artéria pulmonar: <ul style="list-style-type: none">- Angiossarcoma- Arterites- Estenose da artéria pulmonar congénita- Parasitas
5. Hipertensão pulmonar sem etiologia ou mecanismos multifatoriais
5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crónica, doenças mieloproliferativas, esplenectomia 5.2 Doenças sistémicas: sarcoidose, neurofibromatose 5.3 Doenças metabólicas: doença Gaucher, tiróide 5.4 Outras: microangiopatia trombótica tumoral pulmonar, insuficiência renal crónica

Tabela 2- classificação da hipertensão pulmonar consoante a etiologia. Adaptado de (19)

Em relação à hipertensão pulmonar associada à esclerose sistêmica, existem casos em que esta é justificada pela existência de fibrose pulmonar (grupo 3), doentes cuja capacidade vital ou a capacidade total pulmonar é inferior a 60% e a pressão média da artéria pulmonar é inferior a 35 mmHg. Mais raramente, a hipertensão pulmonar nos doentes com esclerose sistêmica pode dever-se à existência de tromboembolismo pulmonar (grupo 4) ou disfunção cardíaca esquerda (grupo 2). Porém, na maioria das vezes, a hipertensão pulmonar enquadra-se no grupo 1 (hipertensão arterial pulmonar). Além disso, é a forma de hipertensão pulmonar com mais morbidade e mortalidade, razões pelas quais abordaremos de seguida com mais detalhe este tipo. (20)

- **Hipertensão arterial pulmonar**

- Definição HAP

O termo hipertensão arterial pulmonar descreve um grupo de doentes com hipertensão pulmonar pré-capilar definida pela presença de pressão de encravamento capilar pulmonar (PECP) inferior ou igual a 15 mmHg e por uma resistência vascular pulmonar (RVP) superior a 3 unidades wood (UW), na ausência de outras doenças que possam justificar a HP pré-capilar (doenças pulmonares, HP tromboembólica crónica, entre outros).(19)

As doenças do tecido conjuntivo, em particular a esclerose sistêmica, são responsáveis por aproximadamente 25% dos casos de hipertensão arterial pulmonar.(11)

Em relação à hipertensão arterial pulmonar nestes doentes, esta é mais frequente na forma limitada do que na forma difusa da doença (10% vs. 1%). Porém, os casos de fibrose pulmonar são mais comuns na forma difusa da esclerose sistêmica.(20)

- Patogénese HAP

O passo fundamental à ocorrência deste processo é a existência de inflamação e lesão endotelial, uma vez que, provocam um desequilíbrio no endotélio: os mediadores vasoativos e proliferativos (tromboxano A-2 e endotelina-1) aumentam e os mediadores antiproliferativos (prostaciclina e óxido nítrico) diminuem. Este processo provoca vasoconstrição e proliferação da camada íntima da artéria pulmonar culminando em

hipóxia e isquemia que promovem a liberação de mais citocinas inflamatórias e, desse modo, perpetuam o ciclo. (20)

O resultado final deste processo é o aumento progressivo da pressão da artéria pulmonar e da pós-carga do coração direito.(20)

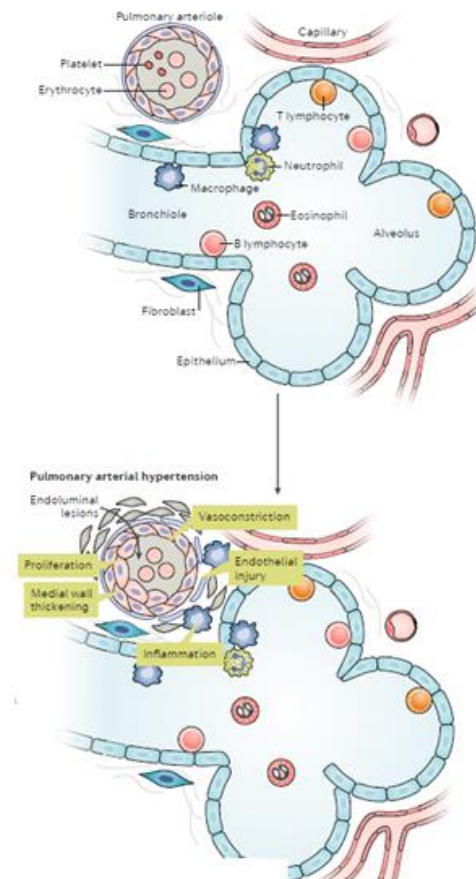


Fig.4- Patogênese da HAP: lesão endotelial promove a proliferação vascular por vários tipos celulares da qual resulta o espessamento da túnica média e, consequentemente, obstrução das arteríolas pulmonares. Adaptado de (21)

– Clínica HAP

Os sintomas associados à hipertensão pulmonar são muito inespecíficos e surgem numa fase tardia da doença e incluem dispneia de esforço, angina, síncope, distensão abdominal, edema maleolar. Alguns sintomas podem ainda ocorrer por complicações mecânicas associadas à distribuição sanguínea a nível pulmonar como hemoptises, rouquidão (por compressão do nervo laríngeo recorrente), angina, entre outros.

Em relação aos sinais, pode existir impulso paraesternal esquerdo, sopro sistólico compatível com regurgitação tricúspide, aumento do componente pulmonar de S2, S3 do ventrículo direito, aumento da pressão venosa jugular e hepatomegália. (19)

– Diagnóstico HAP

Devido ao fato dos sinais e sintomas surgirem numa fase tardia da doença e, pelo fato de constituir a principal causa de morbidade e mortalidade dos doentes com esclerose sistêmica, é recomendada a realização de uma avaliação inicial seguida de avaliações anuais. Na avaliação inicial está recomendada a realização de testes de função respiratória (inclui a determinação da capacidade de difusão do monóxido de carbono), ecocardiograma transtorácico e a determinação dos níveis séricos de NT-proBNP. (21)

Para os doentes com diagnóstico há mais de 3 anos e DLCO inferior a 60 %, pode optar-se pelo cálculo do score DETECT (22) que, através de 6 parâmetros iniciais (capacidade vital forçada, anticorpos anti-centrómero, desvio eixo cardíaco para a direita no electrocardiograma, níveis séricos de NT-proBNP e ácido úrico e, a presença de telangiectasias), permite a obtenção da probabilidade do paciente ter hipertensão pulmonar. Se o *score* inicial ficar abaixo do limite definido, recomenda-se a realização de um ecocardiograma transtorácico de modo a obter o *score* final que determina a necessidade de realizar um cateterismo cardíaco. (21)(19)(23)

Porém, caso as medições obtidas no ecocardiograma (velocidade de regurgitação tricúspide, tamanho da aurícula ou ventrículo direito) e nos testes de função respiratória ultrapassem os limites definidos ou, se o *score* DETECT for superior a 35, recomenda-se a realização de um cateterismo cardíaco direito (diagrama 2). O cateterismo cardíaco é utilizado para o diagnóstico definitivo de HP e para a realização do teste de reatividade ao óxido nítrico que prediz a resposta terapêutica aos BCC. (21)(19)

Caso o cateterismo cardíaco direito demonstre uma mPAP superior ou igual a 25 mmHg e, caso a PECP seja igual ou inferior a 15 mmHg, deve ser realizada uma cintigrafia de ventilação-perfusão pulmonar e uma TC torácica para discriminar se a HP se enquadra no grupo 4, grupo 3 ou grupo 1'. A ressonância magnética pode ser considerada necessária para avaliar a presença de doença cardíaca (grupo 2). Caso não se enquadre em nenhum destes grupos, pode-se assumir que se trata de hipertensão arterial pulmonar (grupo 1). (11) (23)

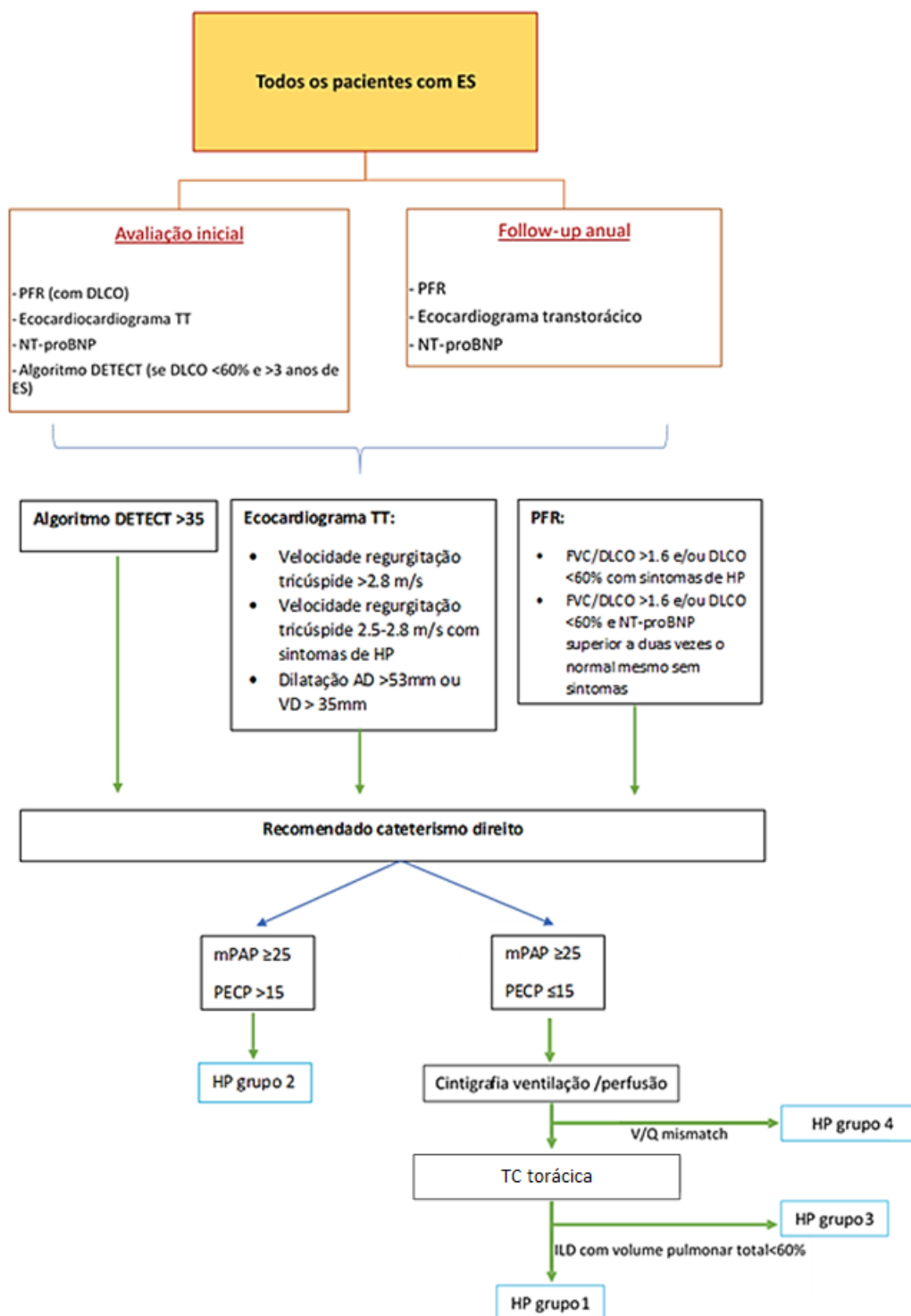


Diagrama 2- Algoritmo de diagnóstico da HP e da sua etiologia em doentes com esclerose sistémica
 PFR: provas função respiratória; FVC: capacidade vital forçada; mPAP: pressão média da artéria pulmonar; PECP: pressão de encravamento capilar pulmonar; V/Q : ventilação-perfusão; ILD: doença intersticial pulmonar. Adaptado de (11)

– Terapêutica HAP

A terapêutica aplicada aos doentes com HAP e esclerose sistémica demonstrou ser menos eficaz quando comparada com o grupo de doentes com HAP idiopática. As opções terapêuticas aprovadas para os doentes com HAP associada a esclerose sistémica que demonstraram benefício no aumento da capacidade de esforço e na diminuição da velocidade de progressão da doença são:

- ➔ Antagonistas receptores da endotelina (bosentano, macitentano, ambrisentano)
- ➔ Inibidores do PDE-5 (sildenafil, tadalafil)
- ➔ Estimulador da guanilato-ciclase (Riociguat)

Para a terapêutica de 1ª linha dos doentes com HAP associada a Esclerose Sistémica, as *guidelines* recomendam qualquer um dos três fármacos enumerados anteriormente.

Em casos de HAP grave ou progressiva em monoterapia com um dos fármacos anteriores, pode optar-se por tentar fazer uma combinação desses fármacos.

Nos casos graves (HAP classe III ou IV) refratários à terapêutica, um dos fármacos que mostrou benefício é o epoprostenol e.v. cuja administração, por ser feita através de um cateter venoso central, tem complicações associadas ao mesmo (infecção, pneumotórax e hemorragia). Além disso, a interrupção súbita da administração de epoprostenol implica uma PAH *rebound* que coloca a vida do doente em risco. Logo, a administração deste fármaco implica uma análise do risco-benefício.(18)

– Prognóstico HAP

A HAP é responsável por cerca de 30% da mortalidade associada à esclerose sistêmica constituindo, assim, a principal causa de morte nestes doentes num período inferior a 3 anos.

A sobrevivência destes doentes, mesmo com terapêutica adequada é de 94%, 85% e 73% ao fim do primeiro, segundo e terceiro ano, respetivamente. Estes valores variam consoante o estudo, porém a maioria revela que a sobrevivência média dos doentes é de 5 anos.

Os fatores associados a pior prognóstico são: sexo masculino, PAP média alta, classe funcional WHO elevada, baixa capacidade funcional demonstrada na prova da marcha de 6 minutos, NT-pro BNP altos.

Tornando-se, desde modo, essencial que o diagnóstico seja feito o mais precocemente possível para atrasar ao máximo a progressão da doença. (20)(24)

2. Apresentação do Caso Clínico

O.R., sexo masculino, 61 anos, natural da Galiza, ex-fumador desde há 20 anos (10 UMA), aparentemente saudável até 1 ano antes do internamento inaugural, altura em que iniciou quadro de cansaço e dispneia para pequenos esforços avaliada pela escala mMRC e escala de CAT com pontuação de 3 e 13, respetivamente. O doente refere ter diagnóstico anterior de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e hepatite que não sabe especificar, sem medicação habitual. Sem história familiar relevante.

Por agravamento do quadro habitual e surgimento de tosse e febre, recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Beatriz Ângelo, no dia 5 de Janeiro de 2017, tendo sido feito o diagnóstico presuntivo de infeção respiratória para a qual foi medicado com amoxicilina + ácido clavulânico.

Devido à não melhoria dos sintomas após 5 dias, o doente recorreu novamente ao Serviço de Urgência do Hospital Beatriz Ângelo. À admissão, o doente apresentava sinais de dificuldade respiratória com necessidade de oxigenoterapia e a gasimetria arterial, realizada em ar ambiente, revelou hipoxémia e hipercápnia. Na auscultação pulmonar, destacava-se a presença de ferveores na base do hemitórax que coincidiram com a hipotransparência visualizada na radiografia torácica.

Das análises laboratoriais realizadas, o doente apresentava padrão de colestase (TGO 90UL, TGP 88UL, FA 261UL, GGT 488UL), aumento da Proteína C-reativa (0.76mg/dL) e aumento dos D-dímeros (0.58mg/dL).

Por provável falência terapêutica do processo infeccioso e agravamento clínico dos sintomas respiratórios, foi internado admitindo-se tratar de DPOC agudizada e medicado com piperaciclina/tazobactam, para além de broncodilatadores de curta ação.

Durante o internamento, o doente realizou vários exames complementares de diagnóstico dos quais se destacam:

- ➔ Tomografia Computorizada tóraco-abdómino-pélvica que demonstrou redução heterogénea da densidade do parênquima pulmonar e espessamento regular e difuso da parede brônquico (compatível com inflamação crónica).

➔ Ecocardiograma trans-torácico que revelou a presença de septo interventricular em formato *d-shape* (sugestivo de sobrecarga das cavidades direitas); ventrículo direito ligeiramente dilatado (46 mm) e hipertrofiado (8mm) mas função sistólica preservada (TAPSE =21mm); Insuficiência tricúspide moderada, com obtenção de gradiente VD-AD máximo de 66mmHg (PSAP estimada de 76mmHg), compatível com Hipertensão Pulmonar grave.

O doente apresentou uma melhoria clínica lenta do quadro respiratório agudo em resposta a antibioterapia e broncodilatadores e teve alta no dia 20 de Janeiro de 2017 com indicação para realizar provas de função respiratórias e seguimento na consulta. Foi medicado em ambulatório com combinação de glicopirrónio e indacaterol.

Os resultados das provas de função respiratória realizadas em Março desse ano não são compatíveis com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Porém revelaram diminuição moderada da transferência alveolo-capilar do monóxido de carbono.

No dia 25 de Abril de 2017, o doente recorreu novamente ao Serviço de Urgência do Hospital Beatriz Ângelo por dispneia para pequenos esforços e toracalgia direita de característica pleurítica com agravamento progressivo nos últimos 10 dias. O doente refere ainda discreto edema dos membros inferiores. À admissão, apresentava saturação periférica de oxigénio, em ar ambiente, de 90%, auscultação pulmonar com murmúrio vesicular globalmente diminuído, sem ruídos adventícios e, membros inferiores com edema bilateral ligeiro (Godet 2+). A gasimetria realizada, em ar ambiente, revelou hipoxemia com alcalose respiratória (pH 7.46 pCO₂ 23 mmHg, pO₂ 57 mmHg).

Realizou ainda um eletrocardiograma que apresentava ritmo sinusal, frequência cardíaca de 75 bpm, desvio extremo do eixo cardíaco, padrão S1Q3T3 e inversão das ondas T nas derivações V2, V3 e V4.

Laboratorialmente destacava-se aumento da ureia (57 mg/dl) e da creatinina (1,26 mg/dl), aumento da proteína C-reactiva (1.5 mg/dl) e aumento dos D-dímeros (0.67 mg/dl).

Por suspeita de Tromboembolismo pulmonar, realizou-se uma Angiografia torácica que não evidenciava defeitos de repleção sugestivos de TEP central. Porém foi referida

ligeira ectasia do tronco da pulmonar, parênquima pulmonar com densificação em vidro despolido bilateral e ligeiras alterações enfisematosas ao nível dos vértices, cardiomegalia e dilatação do terço distal do esófago.

O doente foi novamente internado por insuficiência respiratória parcial aguda por provável DPOC agudizada.

Durante o internamento, realizou de novo uma ecocardiograma transtorácico que demonstrou agravamento da função ventricular direita (TAPSE 19 mm) e aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) estimada de 86 mmHg.

Nesta altura, devido ao agravamento progressivo do estado clínico e dos resultados dos exames, o doente acrescenta à anamnese perda de peso de 5 Kg em 3 meses (8% peso corporal), presença de alterações da coloração dos dedos, originadas pelo frio, compatíveis com Fenómeno de Raynaud, e cicatrizes de úlceras digitais no 2º e 3º dedos da mão direita que nega saber quando surgiram. Ao exame objetivo, verifica-se a presença de esclerodactilia que se estende até às articulações metacarpofalângicas e telangiectasias na face e tronco.



Fig. 5- Fotografias do doente – telangiectasias na face e tronco

Pelo supracitado e, por presunção de possível CREST, realizaram-se outros exames complementares, dos quais se destacam os seguintes resultados:

- ➔ Análises laboratoriais: o doente apresenta D-dímeros aumentados (0.46 mg/dl) e aumento do NTproBNP (704 pg/mL). Os restantes parâmetros não tinham alteração
- ➔ Estudo da autoimunidade: anticorpos anti-nucleares positivos (1/640); anticorpos anticentrómero positivos. Os restantes anticorpos estudados estavam negativos (anti-dsDNA, anti-SSA/Ro; anti-SSB, anti-Scl 70, anti-PM, anti-Jo 1, FR, anti-CCP)
- ➔ Manometria esofágica com impedânciometria: Ao nível do esófago distal verificou-se a existência de 100% de ondas falhadas e, na impedância, nenhuma deglutição teve trânsito do bólus completo. Concluindo, este exame demonstrou a existência de aperistálise esofágica distal e normal relaxamento do EEI.
- ➔ Cateterismo cardíaco direito: demonstrou a presença de Hipertensão Pulmonar moderada (mPAP 34 mmHg) com pressão de encravamento capilar pulmonar normal (PECP 8 mmHg).

Ritmo	Sinusal	
FC (bpm)	80	
PAD (mmHg)	6	
PAP s/d/m (mmHg)	54/22, 34	
PP Encravada (mmHg)	8	
GTP total (mmHg)	26	
GTP diastólico (mmHg)	14	
PAS s/d/m (mmHg)	107/80/89	
	Termodiluição	Fick Indirecto
DC (L/min)		3,2
IC (L/min/m ²)		2,1
RVP (uW)		8,1
RVS (uW)		25,9
Oximetrias		
SaO2 (%)	92	
SvO2 (%)	64	
AD média (%)		
VCS (%)	64	

- ➔ Capilaroscopia: demonstrou a presença de megacapilares, hemorragias peri-ungueais sem focos de neoangiogénese, compatível com padrão esclerodérmico ativo.

O doente teve alta no dia 4 de Maio com o diagnóstico de Esclerose Sistémica limitada e terá iniciado terapêutica com prednisolona (40 mg/dia), sildenafil (25 mg/dia), nifedipina (20 mg/dia) e pantoprazol (40 mg/dia). Foi referenciado para o Hospital Pulido Valente, centro de referência de Hipertensão Pulmonar, tendo iniciado terapêutica com bosentano (125 mg/dia).

Por agravamento das queixas de cansaço e dispneia foi realizada nova avaliação em contexto de urgência em Julho de 2017, que foi compatível com tromboembolismo pulmonar bilateral com trombo em sela da artéria pulmonar tendo iniciado terapêutica anticoagulante.

Durante as consultas e exames de rotina, ao longo dos últimos anos existiu agravamento das queixas de astenia e dispneia a pequenos esforços com PFR com diminuição de volumes e DLCO gravemente diminuída (exame prévio com DLCO moderadamente diminuída). As provas de marcha foram realizadas com O₂ a 5L/min e não houve dessaturação significativa mas a distância percorrida terá sido inferior a 300 m (50% do previsto). Posteriormente foram realizadas mais provas de marcha de 6 minutos que documentam agravamento progressivo.

O doente iniciou OLD (1,5L em repouso e 4L em esforço) em Abril de 2018 que mantém desde então.

Do ponto de vista clínico, o doente apresenta dispneia sobreponível com mMRC-2, NYHA-II e a TC de tórax é sobreponível com áreas de densificação parenquimatosa em "vidro despolido" que alternam com outras de menor densidade, com predomínio nos andares inferiores, e ectasia do tronco da pulmonar.

Devido à má resposta à terapêutica instituída até ao momento, foi proposto iniciar metotrexato 7,5mg/semana no Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria.

3. Discussão Caso Clínico

3.1 Diagnóstico de ES e complicações associadas

Este caso clínico retrata as dificuldades clínicas para estabelecer o diagnóstico de ES assim como as complicações sistémicas que estão associadas a esta doença.

O diagnóstico desta doença é estabelecido através de dados clínicos, laboratoriais e da capilaroscopia. Em termos clínicos, a favor deste diagnóstico está a dispneia de esforço, a perda de peso, os edemas maleolares, alterações da coloração da pele compatíveis com Fenómeno de *Raynaud* secundário (padrão esclerodérmico ativo), Telangiectasias e a Esclerodermia com extensão até às articulações metacarpofalângicas (forma de ES limitada). Os fatores que poderão ter contribuído para o atraso no diagnóstico de ES são o facto do doente ser um ex-fumador (apenas 10 UMA) e referir ter o diagnóstico prévio de DPOC mesmo sem exames a documentar a patologia.

Aplicando os critérios apresentados na Tabela 1, o doente apresenta uma pontuação de 19, fazendo o diagnóstico de ES.

Item	Sub-item	Pontuação
Esclerodermia das duas mãos com extensão proximal às articulações metacarpofalângicas		9
Esclerodermia dos dedos (contabilizar o score mais alto)	Dedos edemaciados	2
	Esclerodactilia dedos (distal às articulações metacarpofalângicas, mas proximal às interfalângicas proximais)	4
Lesões digitais (contabilizar o score mais alto)	Úlceras digitais	2
	Cicatrizes digitais	3
Telangiectasias	-	2
Padrão capilaroscopia anormal	-	2
Hipertensão arterial pulmonar ou Fibrose pulmonar	-	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticorpos associados a ES (máx pontuação 3)	Anticentrómero	3
	Anti-topoisomerase I	3
	Anti-RNA polimerase III	3

Em termos de envolvimento sistémico, este doente apresenta vários órgãos afetados pela ES:

- ➔ A nível pulmonar, o doente apresenta sinais e sintomas de Hipertensão Pulmonar que são traduzidos nos exames por sinais de sobrecarga direita: ecocardiograma com septo interventricular em formato *d-shape*, dilatação e hipertrofia do VD; ECG com desvio eixo cardíaco; aumento sérico do NT-proBNP, cardiomegalia (TC) e PSAP estimada de 76-86 mmHg (ecocardiograma TT).

Os sinais que este doente apresenta de fibrose pulmonar estão presentes nas PFR por diminuição da transferência alvéolo-capilar de monóxido de carbono, na Angiografia torácica por diminuição heterogénea da densidade do parênquima pulmonar bilateral em vidro despolido.

Apesar dos sinais indiretos de HP presentes no ecocardiograma TT (aumento da PSAP), o diagnóstico definitivo depende dos resultados do cateterismo direito.

Aplicando os critérios apresentados no diagrama 2, o doente tinha indicação para realizar um cateterismo direito por apresentar:

- Critérios ecocardiográficos : - velocidade de regurgitação tricúspide : 4.04 m/s (superior a 2.8 m/s); - dilatação VD de 42 mm (superior a 35mm)

- Critérios PFR: Valor de DLCO diminuído com NT-proBNP superior a 2 vezes o valor normal (704 pg/ml)

O cateterismo cardíaco direito realizado detetou uma pressão média da artéria pulmonar de 34 mmHg e pressão de capilar pulmonar encravada normal (8 mmHg). Com este resultado, exclui-se como causa da HP uma doença do coração esquerdo.

A HP deste doente pode ser inserida em 3 grupos: fibrose pulmonar (grupo3), tromboembolismo crónico (grupo 4) ou HAP (grupo 1), uma vez que esta última é a causa mais frequente de HP nos doentes com ES, principalmente naqueles com forma limitada da doença como este doente.

- ➔ A nível esofágico, na TC existe evidência de dilatação do terço distal do esófago que se traduz, na manometria em aperistálise esofágica distal com normal relaxamento do esfíncter esofágico inferior. Estes sinais são compatíveis com envolvimento esofágico pela ES apesar do doente não apresentar sintomas.
- ➔ A nível cardíaco, apesar da cardiomegália e aumento das cavidades direitas, a função sistólica do ventrículo direito está preservada (TAPSE 19), ou seja, o doente não tem insuficiência cardíaca direita. O coração esquerdo tem dimensões e função mantida.
- ➔ Eventos tromboembólicos: o doente apresentou dois episódios sugestivos de Tromboembolismo pulmonar, sendo que apenas um se confirmou através de angiografia torácica. Esta é uma complicação que é três vezes mais frequente nestes doentes em comparação com a população em geral.

3.2 Terapêutica

O doente foi medicado com:

- Pantoprazol – todos os pacientes devem ter terapêutica anti-refluxo com IBP para prevenção de complicações associadas ao refluxo GE (evidência B)
- Nifedipina: fármaco da classe dos BCC diidropiridínicos com efeito benéfico na diminuição da frequência de crises de Fenómeno de Raynaud
- Sildenafil :Inibidor PDE-5 útil para prevenção de crises de vasospasmo e prevenção de úlceras digitais. Benefício se adicionado á nifedipina (1ª linha)
- Bosentano: antagonista receptores de endotelina útil para prevenir aparecimento de úlceras em doentes com múltiplas úlceras apesar da terapêutica com BCC, inibidor PDE-5 ou iloprost.
- Prednisolona na dose atual de 7,5mg
- Metotrexato 7,5mg/semana

3.3 Prognóstico

O doente apresenta fatores de mau prognóstico que são: sexo masculino, mPAP alta, baixa capacidade funcional demonstrada na prova de marcha de 6 minutos e valores de NT-proBNP altos. O atraso no diagnóstico condicionou progressão da doença e menor resposta à terapêutica.

Conclusão

Concluindo, a ES é uma doença com um espectro de manifestações muito extenso e com grande variabilidade entre os doentes exigindo, portanto, uma atenção detalhada aos vários sinais e sintomas. Visto tratar-se de uma doença que não tem cura, um dos principais fatores benéficos para o prognóstico destes doentes é o diagnóstico precoce de modo a instituir um programa de rastreio das possíveis complicações associadas e atuar nestas.

O exemplo demonstrado neste caso clínico mostra-nos a dificuldade de estabelecer o diagnóstico destes doentes, assim como de alterar a história natural da doença independentemente da terapêutica realizada. Este doente apresenta uma baixa capacidade funcional e envolvimento multiorgânico com agravamento relativamente rápido (inferior a 1 ano) que não respondeu à terapêutica instituída até ao momento apresentando, desse modo, um prognóstico reservado.

Agradecimentos

Quero agradecer à minha mãe e pai, restante família e amigos que sempre me deram todo o apoio que precisei ao longo de todo o percurso na FML, principalmente neste último ano.

Agradeço também ao orientador desta tese, o Dr. João Espírito Santo, pela disponibilidade, atenção e interesse, desde o primeiro dia, para orientar e corrigir todas as versões deste trabalho final.

Bibliografia

1. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights. *Jt Bone Spine*. 2015;82(3):148–53.
2. Cervera R, Asherson R. Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. 2008. 31-36 p.
3. Denton CP KD. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–99.
4. Asano Y. Systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2018;45(2):128–38.
5. De Martinis M, Ciccarelli F, Sirufo MM, Ginaldi L. An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(4):465–78.
6. Mayes MD, Trojanowska M. Genetic factors in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(5).
7. Reumatologia SP De. Manual Prático de Esclerose Sistémica - GEDRESIS: Grupo de Estudo de Doenças Reumáticas Sistémicas. 2017. p. 1–78.
8. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J scleroderma Relat Disord*. 2017;2(1):11–8.
9. Fonseca JEC da, Canhão H, Queiroz MV. *Reumatologia fundamental*. 1st ed. Lisboa: Lidel; 2013. 67-69 p.
10. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48:36–9.
11. Kato M, Atsumi T. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: A review focusing on distinctive clinica. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(2).
12. Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ FJ. *Cecil Essentials of Medicine*. 9th ed. CEUR Workshop Proceedings. Philadelphia: Elsevier; 2015. 787-792 p.

13. Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, Kitas GD, Dimitroulas T. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):787–95.
14. Rossi D, Russo A, Manna E, Binello G, Baldovino S, Sciascia S, et al. The role of nail-videocapillaroscopy in early diagnosis of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2013;12(8):821–5.
15. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology.* 2007;46(10):1566–9.
16. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737–47.
17. Schoenfeld SR, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Systemic Sclerosis: A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res.* 2016;68(2):246–53.
18. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327–39.
19. Galiè N, Humbert M, Vachiery J, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegraaf AV, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MAG, Hansmann G, Klepetko W. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2015;69(2):177.
20. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(1):5–24.
21. Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(9):511–27.
22. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic

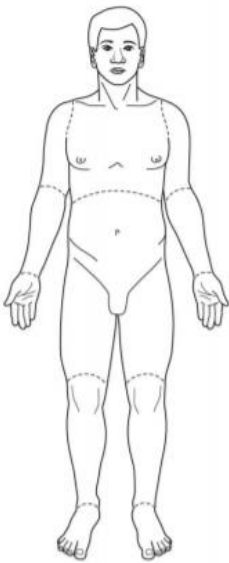
- sclerosis: The DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340–9.
23. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;14(5):3194–201.
 24. Ngian GS, Stevens W, Prior D, Gabbay E, Roddy J, Tran A, et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):213.

Anexos

1) Índice de Rodnan

Modified Rodnan Skin Score (MRSS) Document

Subject ID: _____
Date of Examination: _____

	Right				Left				
	Fingers	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	Hands	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	Forearms	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	Upper Arms	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	Face			0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>		
	Anterior Chest			0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>		
	Abdomen			0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>		
	Thighs	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	Legs	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	Feet	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	Column Totals								
	Total:								
	Key: 0 – No Thickening 1 – Mild Thickening 2 – Moderate Thickening 3 – Severe Thickening								
	Notes:								

Examiner:
Printed Name: _____
Signature: _____ Date: _____

2) Resumo da terapêutica utilizada na ES

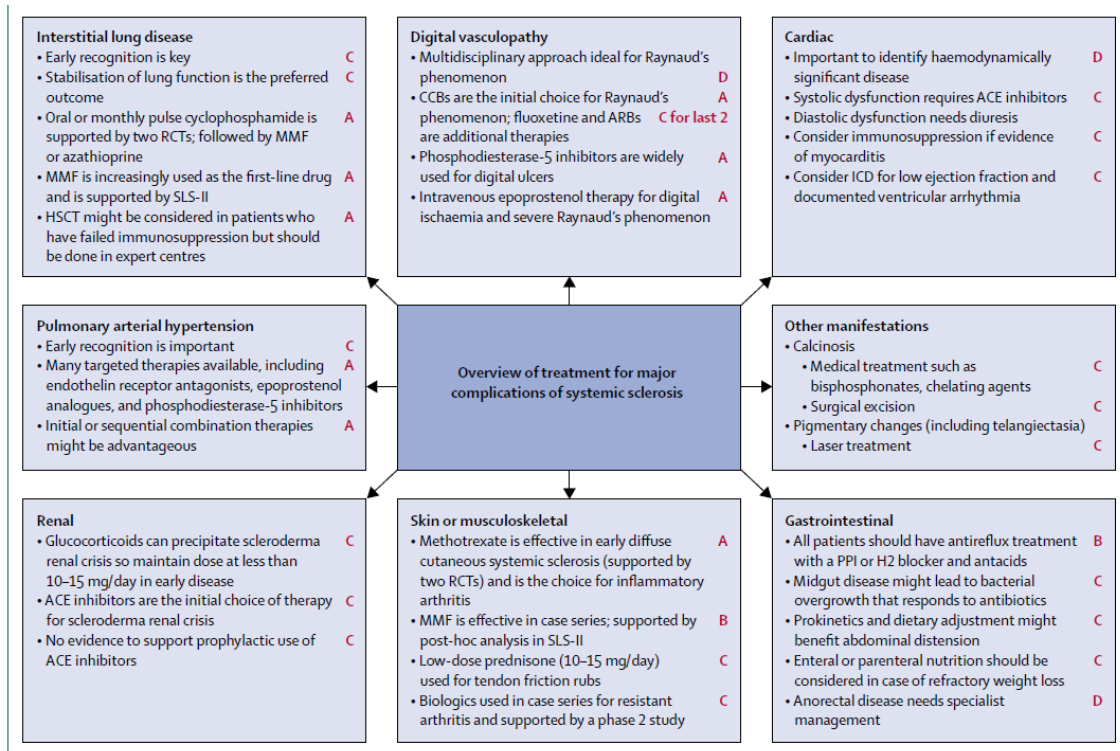


Figure 5: Treatment synopsis for major complications

Summary of the key aspects of treatment for individual complications of systemic sclerosis, as informed by authors' opinions and the updated EULAR recommendations in 2017.⁷⁰ The strengths of recommendations (where A is the highest level of evidence and D is based on expert opinion) are provided based on the 2014 update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations.⁷⁴ EULAR=European League Against Rheumatism. RCT=randomised controlled trial. MMF=mycophenolate mofetil. sGC=soluble guanylate cyclase. CCBs=calcium channel blockers. ARB=angiotensin receptor blockers. ACE=angiotensin converting enzyme. SLS-II=Scleroderma Lung Study-II. HSCT=haemopoietic stem-cell transplantation. ICD=implantable cardioverter defibrillator. PPI=proton pump inhibitor.